

Quick Search

Advanced Search

Number Search

Last Results list

My patents list

Classification Search

Get assistance

Quick Help

- » Why are some lists deactivated for certain documents?
- » Why does a list of documents with the heading "Also published as" sometimes appear, and what are these documents?
- » What does A1, A2, A3 and B stand for after an EP publication number in the "Also published as" list?
- » What is a cited document?
- » Why do I sometimes find the abstract of a corresponding document?
- » What is a mosaic?

## Bispidin derivatives as class III antiarrhythmics.

Patent number: EP0308843

Publication date: 1989-03-29

Inventor:

LUBISCH WILFRIED DR. BINNING FRITZ DR.  
VON PHILIPSBORN GERDA DR.

Applicant:

BASF AG (DE)

Classification:

C07D471/08; C07D471/00; (IPC1-7):

- International:

A61K31/435; C07D471/08

- European:

C07D471/08

Application number: EP19880115289, 19880917

Priority number(s): DE19873732094, 19870924

View INPADOC patent family

Also published as:

US4559373 (A1)  
JP1102078 (A)  
EP0308843 (A3)  
DE3732094 (A1)  
EP0308843 (B1)

Cited documents:

FR2375235  
EP0062189

Report a data error here

Abstract not available for EP0308843  
Abstract of corresponding document: US4959373

Bispidine derivatives of the formula I where R, R1 and R3 are identical or different and are each H, C1-C4-alkyl, halogen or C1-C4-alkoxy, when Y is R2 is C1-C4-alkyl, halogen, -CN, C1-C4-alkoxy, -NHSO2CH3, -CF3, -NH-acetyl or -NR4R5 where R4 and R5 are each C1-C4-alkyl, when Y is R2 is C1-C4-alkyl, halogen, -CN, C1-C4-alkoxy, -NHSO2CH3, -CF3, -NH-acetyl or -NR4R5 where R4 and R5 are each C1-C4-alkyl, and when X is not CH2 R2 may also be NO2 or NH2, X is -CH2-, -C(O)- or -C(R6)OR7- (where R6 is H or C1-C4-alkyl and R7 is H, C1-C4-alkyl or where R8 is H, C1-C4-alkyl, halogen or C1-C4-alkoxy), Y is -C(O) or -CONH- and Z is C1-C4-alkylene which may be olefinically unsaturated and/or branched, and their physiologically tolerated salts, and drugs containing these compounds as active compounds are described.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 308 843 B1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **15.12.93**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 471/08, A61K 31/435,**  
**/(C07D471/08,221:00,221:00)**

(21) Anmeldenummer: **88115299.5**

(22) Anmeldetag: **17.09.88**

(54) **Bispidinderivate als Klasse III-Antiarrhythmika.**

(30) Priorität: **24.09.87 DE 3732094**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**29.03.89 Patentblatt 89/13**

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die  
Patenterteilung:  
**15.12.93 Patentblatt 93/50**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**BE CH DE FR GB IT LI NL SE**

(56) Entgegenhaltungen:  
**EP-A- 0 062 199**  
**FR-A- 2 375 235**

(73) Patentinhaber: **BASF Aktiengesellschaft**  
**Carl-Bosch-Strasse 38**  
**D-67063 Ludwigshafen(DE)**

(72) Erfinder: **Lubisch, Wilfried, Dr.**  
**Mollstrasse 13**  
**D-6800 Mannheim 1(DE)**  
Erfinder: **Binnig, Fritz, Dr.**  
**Raiffelsenstrasse 31**  
**D-6701 Fussgoenheim(DE)**  
Erfinder: **Von Philipsborn, Gerda, Dr.**  
**Naechstenbacher Weg 35**  
**D-6940 Weinheim(DE)**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Bispidinderivate, sie enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zur Herstellung von Antiarrhythmika der Klasse III nach Vaughan-Williams.

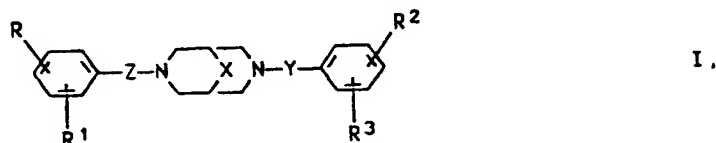
Die Antiarrhythmika lassen sich auf Grund der Klassifizierung von Vaughan-Williams in 4 Gruppen einteilen: I. Natrium-Antagonisten, II. adrenerge  $\beta$ -Rezeptorenblocker, III. Kalium-Kanal-Hemmstoffe, IV. Calcium-Antagonisten.

Bispidinderivate sind als Antiarrhythmika bekannt (Peter C. Ruenitz und Corwin M. Mokler, J. Med. Chem., 22, 1142 (1979), EP-A-62 199; DE-A-27 26 571). Sie gehören aufgrund ihres Wirkungsmechanismus zum größten Teil als Natrium-Antagonisten zur Klasse I nach Vaughan-Williams. Ambasilide (EP-A-62 199) weist dagegen zusätzlich eine Klasse-III-Wirkung auf.

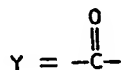
Antiarrhythmika der Klasse III sind in der Therapie oft vorzuziehen, da sie bei sonst therapieresistenten Arrhythmien wirken. Klasse-III-Antiarrhythmika führen zu Verlängerung der QT-Strecke im EKG, ohne die PQ-Dauer zu beeinflussen und ohne stärkere Herzfrequenzsenkung.

Solche sind bekannt beispielsweise aus EP-A-164 865, EP-A-178 874 und EP-A-158 775.

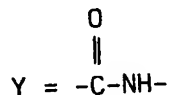
Es wurde nun gefunden, daß Bispidinderivate der Formel I



worin  
R, R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy bedeuten,  
und  
R<sup>2</sup> wenn



ist, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, NH-Acetyl und -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> bedeutet, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl darstellen, und wenn



ist, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, NH-Acetyl und NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> bedeuten, wobei R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und R<sup>10</sup> H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten, und R<sup>2</sup>, wenn nicht X = CH<sub>2</sub> ist, auch NO<sub>2</sub> und NH<sub>2</sub> sein kann,

X -CH<sub>2</sub>-, -C(O)- oder -CHOH-,

Y -C(O)- oder -CONH- und

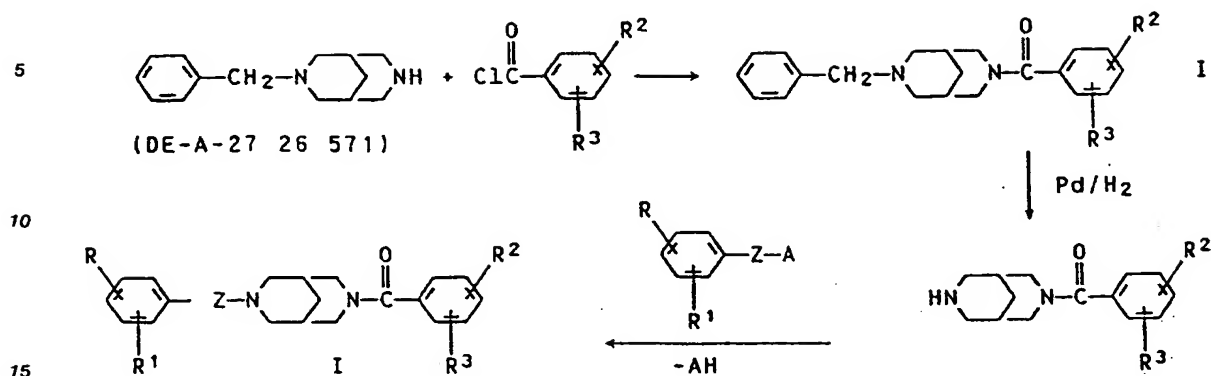
Z C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, welches olefinisch ungesättigt und/oder verzweigt sein kann,

bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze überlegene Eigenschaften besitzen.

R<sup>3</sup> ist bevorzugt Wasserstoff, X -CH<sub>2</sub>- und -CO-, Y -CONH- und Z Methylen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise nach den folgenden Reaktionsschemata A bis C hergestellt werden:

## Reaktionsschema A:

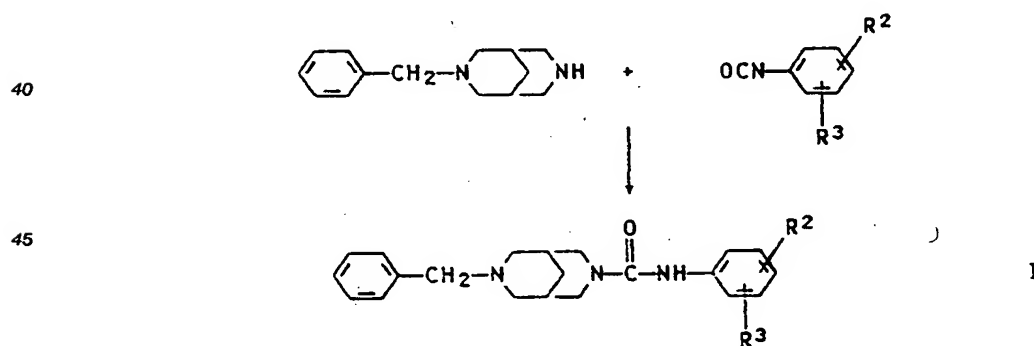


20 Das aus der DE-A 27 26 571 bekannte N-Monobenzylbispipidin wird nach üblichen Methoden mit einem entsprechend substituierten Benzoylchlorid zum Amid umgesetzt, die Benzylgruppe hydrierend abgespalten und die entstandene sekundäre Aminogruppe mit einer Verbindung



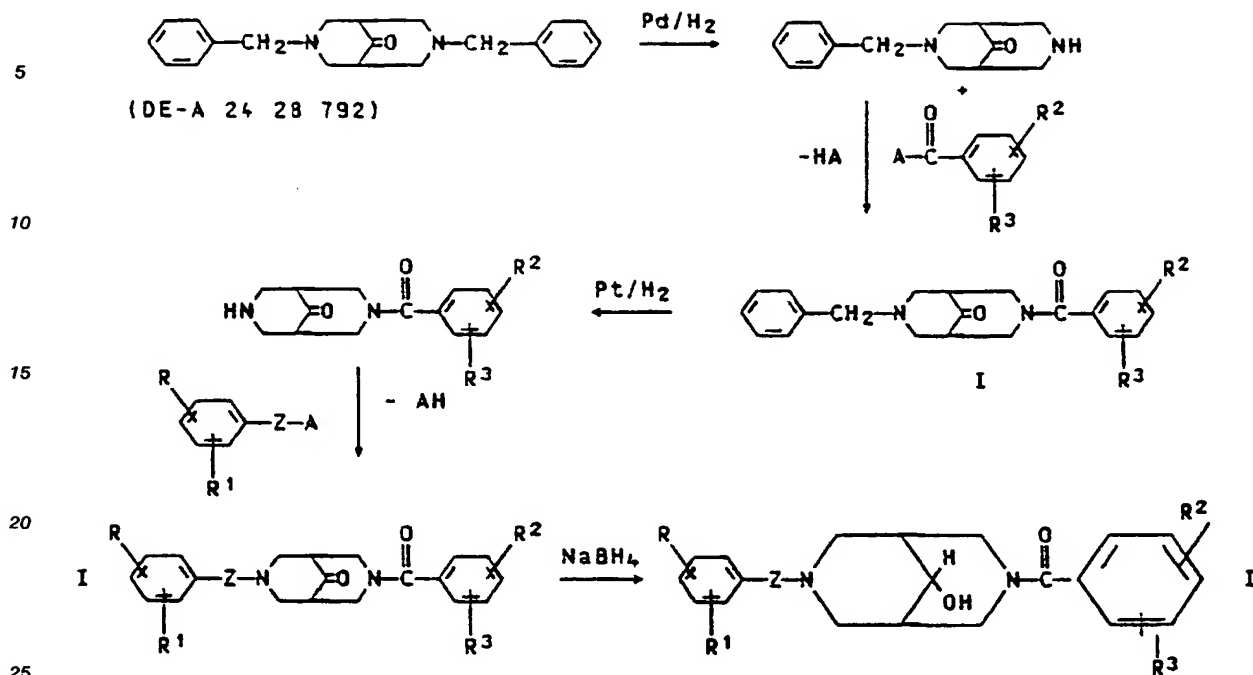
30 worin R, R<sup>1</sup> und Z die oben angegebene Bedeutung haben und A eine Austrittsgruppe darstellt, zum Endprodukt I umgesetzt. Die Austrittsgruppe A, die sich durch Nukleophile verdrängen läßt, kann beispielsweise sein ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, ein Oxisuccinimid-, 1-Imidazolyl- oder Ethoxycarbonyloxyrest.

## 35 Reaktionsschema B:

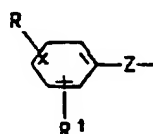


55 Dies ist eine von mehreren Möglichkeiten zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einer Harnstoffgruppierung (vgl. Houben-Weyl, Meth. d. org. Ch., 4. Auflage, E4, S. 334ff). Bei der so erhaltenen Verbindung I, kann genau wie oben unter A beschrieben, der Benzylrest durch die Reste R und R<sup>1</sup> substituiert sein.

## Reaktionsschema C:



N,N'-Dibenzylbispidon wird partiell dehenzyliert (vgl. Bsp. 20), wie oben bei A benzyliert und damit bereits in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt. Hier kann nun wieder der Benzylrest gegen einen anderen Rest



ausgetauscht werden, und die Carbonylgruppe kann z.B. mit Natriumboratan reduziert werden.

Falls bei den verschiedenen Synthesemöglichkeiten R<sup>2</sup> eine primäre oder sekundäre Aminogruppe darstellt, kann diese beispielsweise durch Acetylierung geschützt und die Acetylgruppe nach weiteren Umsetzungen am Molekül hydrolytisch wieder abgespalten werden.

Gegebenenfalls werden die so erhaltenen Bispidinderivate in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Eine Zusammenstellung üblicher physiologisch verträglicher Säuren kann aus Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224 bis 285, Deutschland, Schweiz entnommen werden.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, oder einem niederen Keton, wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon, oder einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können pharmazeutisch vertretbare wäßrige Lösungen von Säure-Additionsverbindungen der Bispidinderivate der Formel I durch Auflösen der freien Basen in einer wäßrigen Säurelösung hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft weiter therapeutische Mittel zur topischen und vor allem systemischen Anwendung, die eine Verbindung der Formel (I) neben üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln als Wirkstoff enthalten, und die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels.

tels, insbesondere eines Antiarrhythmikums.

Die neuen Verbindungen besitzen, wie der folgende Versuch zeigt, eine gute antiarrhythmische Klasse-III-Wirkung:

Als Versuchstiere dienen männliche und weibliche Pirbright-white-Meerschweinchen im Gewicht von 300 bis 500 g. Die Narkose erfolgt mit 1,5 g/kg Urethan i.p. Die Substanzen werden intravenös appliziert. Zur Messung der EKG-Leitungszeiten und der Herzfrequenz wird die II. Extremitätenableitung registriert. Meßgrößen sind die QT- und die PQ-Strecken und die Herzfrequenz. Pro Dosis werden 4 bis 6 Tiere eingesetzt. Kriterium für Klasse-III-Wirkung ist Zunahme der QT-Dauer im Vergleich zu den Werten vor Substanzgabe. PQ-Zunahme und starke Herzfrequenzabnahme dienen als Ausschlußkriterien. Aus der linearen Beziehung zwischen log Dosis (mg/kg) der Substanz und der relativen Verlängerung der QT-Dauer ( $\Delta$  %) wird die ED 20 % berechnet.

Tabelle 1

Antiarrhythmische Klasse-III-Wirkung beim Meerschweinchen nach intravenöser Applikation.	
Beispiel Nr.	Verlängerung der QT-Dauer ED 20 % [mg/kg] Mittelwert;
2	4,6
14	2,6
16	2,4
19	3,6
Ambasilide	6,3
D-Sotalol	3,6

Die erfindungsgemäßen Substanzen (Tabelle 1) sind hinsichtlich QT-Verlängerung wirksamer als das Antiarrhythmikum Ambasilide und zum Teil auch dem als Klasse-III-Antiarrhythmikum bekannten D-Sotalol (Clin. Sci., 69, 631-636 (1985); J. Cardiovascul. Pharmacol., 6, 1132-1141 (1984)) überlegen.

Die neuen Substanzen eignen sich daher zur Behandlung sonst therapieresistenter Arrhythmien, insbesondere beseitigen sie ventrikuläre Tachykardien, die nach Myokard-Infarkt auftreten und auf einem "re-entry"-Mechanismus beruhen (Lit. Cardiac Arrhythmia Ed. P. Brugada, H.J.J. Wellens, Futura Publishing Co., Mount Kisko, New York 1987).

Die Herstellung der therapeutischen Mittel oder Zubereitungen erfolgt mit den üblichen flüssigen oder festen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den in üblicher Weise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen, entsprechend der gewünschten Applikationsart und mit einer zur Anwendung geeigneten Dosierung, in üblicher Weise, beispielsweise durch Vermischen des Wirkstoffes mit den an sich in solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Träger- und Hilfsstoffen.

Die Mittel können peroral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Derartige Zubereitungen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen, Infusions- oder Injektionslösungen sowie Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Lösungen oder Emulsionen und Sprays.

Die therapeutischen Mittel können die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen bei lokaler Anwendung in 0,0001 bis 1 %iger Konzentration, bevorzugt in 0,001 bis 0,1 %iger Konzentration und bei systemischer Anwendung vorzugsweise in einer Einzeldosis von 0,1 bis 20 mg pro kg-Gew, und zwar parenteral 0,1 bis 4 und oral 1 bis 20 mg pro kg Körpergewicht, enthalten und täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden. Dementsprechend enthalten die Arzneimittel zur parenteralen Anwendung pro Einzeldosis 5 bis 200 mg, zur oralen Anwendung 50 bis 1000 mg des erfindungsgemäßen Wirkstoffs.

Üblicherweise verwendete pharmazeutisch technische Hilfsstoffe sind beispielsweise für die lokale Anwendung Alkohole, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl oder oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Glycerinmonostearat, Paraffinöl, Vaseline, Wollfett, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Stearat sowie ethoxylierter Fettalkohol. für die systemische Anwendung Milchzucker, Propylenglykol und Ethanol, Stärke, Talk, Polyvinylpyrrolidon. Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxidationsmittel, beispielsweise Tocopherol sowie butyliertes Hydroxyanisol oder butyliertes Hydroxytoluol oder geschmacksverbessernde Zusätze, Stabilisierungsmittel, Emulgiermittel, Bleichmittel usw. zugesetzt werden. Voraussetzung ist, daß alle bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendeten Stoffe

toxikologisch unbedenklich und mit den verwendeten Wirkstoffen verträglich sind.

#### Beispiel 1

##### 5 3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

80,2 g (0,24 mol) 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (vgl. EP 62 199) wurden in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit Eis gekühlt. Dazu tropfte man 23,5 g (0,3 mol) Acetylchlorid, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, und anschließend bei Raumtemperatur noch 48,6 g (0,48 mol) Triethylamin. Man ließ alles über Nacht rühren. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 78,1 g, Schmp.: 208 °C.

#### 15 Beispiel 2

##### 7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonanhydrochlorid

5 g (23 mmol) des Monobenzylbispidins wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml 2 M NaOH versetzt. Bei Eiskühlung und kräftigem Rühren tropfte man 4,9 g (28 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid, gelöst in 10 ml Methylenchlorid, zu. Man ließ 1 h rühren, verdünnte mit Wasser und isolierte die Methylenchlorid-Phase, die danach noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit etherischem HCl versetzt wurde. Das erhaltene Öl kristallisierte aus Essigester/Ether. Ausbeute 4,9 g. Schmp. 166 °C (x2HCl).

25 Analog Beispiel 2 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

3. 7-Benzyl-3-(2-methoxybenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonanhydrochlorid, Schmp. 162 °C (xHCl).
4. 7-Benzyl-3-(2-chlorbenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 266 °C (x2HCl).
5. 7-Benzyl-3-[4-dimethylaminobenzoyl]-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 66 °C (x2HCl).
6. 7-Benzyl-3-(4-methoxybenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 119 °C (xHCl).
7. 7-Benzyl-3-(4-cyanobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 170 °C (x2HCl).
8. 7-Benzyl-3-(2-methylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 243 °C (xHCl).
9. 7-Benzyl-3-(4-brombenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 166 °C (x2HCl).
10. 7-Benzyl-3-(4-methylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 133 °C (x2HCl).
11. 7-Benzyl-3-(4-fluorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 133 °C (x2HCl).
12. 7-(Benzyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan. Schmp. 89 °C.

#### Beispiel 13

##### 7-Benzyl-3-(4-methansulfonylamidobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

40 Zu 5,0 g (14,9 mmol) des 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonans, das in 50 ml Pyridin gelöst wurde, tropfte man bei 5 bis 10 °C 1,9 g (16,4 mmol) Methansulfonylchlorid. Es wurde noch 16 h bei der Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml Wasser gegossen, wobei sich das Produkt abschied, das durch Abdekantieren vom Wasser befreit wurde. Das erhaltene Produkt wurde aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 4,1 g, Schmp. 172 °C.

#### Beispiel 14

##### 7-Benzyl-3-(4-methylphenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

50 2,6 g (0,012 mol) Monobenzylbispidin, 1,6 g (0,012 mol) 4-Methylphenylisocyanat und 0,25 ml Triethylamin wurden in 25 ml Ligoïn gelöst und 1 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Der entstandene Niederschlag wurde isoliert und aus Ligoïn/2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g, Schmp.: 150 °C.

Analog Beispiel 14 wurden folgende Verbindungen aus Monobenzylbispidin hergestellt:

15. 7-Benzyl-3-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 161 °C.
16. 7-Benzyl-3-(4-chlorphenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 175 °C.
17. 7-Benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Öl.



## Beispiel 18

## 3-(4-Aminophenylcarbamoyl)-7-benzyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan

5 5,2 g (24 mmol) Monobenzylbispidin, 3,95 g (24 mmol) 4-Nitrophenylisocyanat und 0,50 ml Triethylamin wurden in 50 ml Ligroin zusammengegeben und anschließend für 1 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Man isolierte den entstandenen Niederschlag und kristallisierte aus Methanol/Isopropanol um. Ausbeute: 6,7 g.

10 5,6 g (14,7 mmol) der so erhaltenen Nitro-Verbindung wurden in 100 ml Methanol aufgenommen, mit 0,6 g Platin/Kohle (5 %ig) versetzt und bei RT und 1 bar hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Ausbeute 4,5 g, Schmp.: 77 °C.

## Beispiel 19

## 3-(Phenylcarbamoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan

15 18,7 g (55,7 mmol) 7-Benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonans wurden in 170 ml Methanol und 30 ml Eisessig gelöst. Man versetzte mit 1,1 g Palladium/Kohle (10 %ig) und hydrierte bei Raumtemperatur bis zum equimolaren Wasserstoffverbrauch. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat mit Natronlauge alkalisiert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde 3x mit Methylenchlorid extrahiert.

20 Die so erhaltene organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingengt. Man kristallisierte aus Essigester um. Ausbeute 8,7 g.

25 3,5 g (14,3 mmol) des so erhaltenen Amins, 3,2 g (20,0 mmol) 4-Chlorbenzylchlorid und 5 ml Triethylamin wurden in 50 ml Methanol gelöst und für 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erwärmte man für 2 h auf 60 °C. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit Natronlauge schwach alkalisch gestellt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde 3x mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingengt. Man kristallisierte aus Essigester um. Ausbeute 2,0 g, Schmp.: 161 °C.

## Beispiel 20

30 7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon

32,0 g (0,1 mol) 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon wurden in 250 ml Methanol gelöst, mit 1 g Palladium/Kohle (10 %ig) versetzt und bis zum equimolaren Wasserstoffverbrauch hydriert. Man filtrierte

35 anschließend und engte das Filtrat im Vakuum ein. Man erhielt 14,1 g 3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon. Schmp. 110 °C.

14,0 g (60,9 mmol) des so erhaltenen Produkts wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst, mit 100 ml 2 M Natronlauge versetzt und eisgekühlt. Man ließ 16,0 g (91,3 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid, in Methylenchlorid gelöst, zutropfen und weitere 3 min rühren. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natronlauge

40 und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Ausbeute: 22 g, Schmp.: 154 °C (xHCl).

## Beispiel 21

## 7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nononol

45 14,2 g (38,5 mmol) des nach Beispiel 20 erhaltenen Ketons wurden in 150 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 1,5 g (39,5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Man ließ noch 1 h bei RT rühren und tropfte dann 70 ml 1 M Salzsäure zu. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Ausbeute: 14 g, Schmp.: 167 °C.

50

## Beispiel 22

## 7-Benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon

55 11,3 g (49,1 mmol) 7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 100 ml 2 M Natronlauge versetzt. Bei 0 °C tropfte man eine Lösung aus 13,7 g (73,7 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 30 ml Methylenchlorid zu und ließ noch 1 h rühren. Die organische Phase wurde

abgetrennt, mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 10,5 g, Schmp. 138 °C.

### Beispiel 23

#### 7-Benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol

15,0 g (39,6 mmol) des nach Beispiel 22 erhaltenen Ketons wurden in 150 ml Methanol gelöst. Bei Raumtemperatur gab man 1,5 g (39,6 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zu und ließ noch 1 h rühren. Danach tropfte man 50 ml 2 M Salzsäure zu. ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren und engte das Gemisch im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Natronlauge verteilt, die organische Phase separiert, nochmals mit Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man kristallisierte aus Essigester und erhielt 11,5 g, Schmp.: 210 °C.

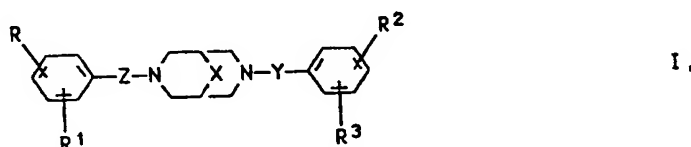
Ausgehend von Beispiel 22 wurden durch katalytische Hydrierung hergestellt:

24. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon, Schmp.: 235 °C (xHCl).

25. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol. Schmp. 232 °C (x2HCl).

### Patentansprüche

#### 1. Bispidinderivate der Formel I



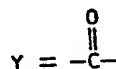
worin

R, R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup>

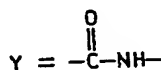
gleich oder verschieden sind und H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy bedeuten, und

R<sup>2</sup>

wenn



ist, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, NH-Acetyl und -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> bedeutet, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl darstellen, und wenn



ist, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, NH-Acetyl und -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> bedeuten, wobei R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und R<sup>10</sup> H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten, und R<sup>2</sup>, wenn nicht X = CH<sub>2</sub> ist, auch NO<sub>2</sub> und NH<sub>2</sub> sein kann.

-CH<sub>2</sub>-, -C(O)- oder -CHOH-,

-C(O)- oder -CONH- und

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, welches olefinisch ungesättigt und/oder verzweigt sein kann, bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

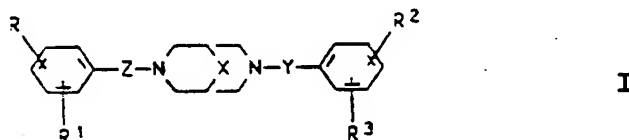
2. Bispidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Y den Rest -CONH- darstellt.

7-Benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan; 3-(4-Aminophenylcarbamoyl)-7-benzyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan und 3-(phenylcarbamoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan.

4. Arzneimittel, das neben üblichen Hilfsstoffen als Wirkstoff ein Bispidinderivat nach Anspruch 1 enthält.
5. Arzneimittel zur topischen Anwendung, das 0,0001 bis 1 Gew.% eines Bispidinderivates nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
6. Arzneimittel zur parenteralen Anwendung, das pro Einzeldosis 5 bis 200 mg eines Bispidinderivates nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
7. Arzneimittel zur oralen Anwendung, das pro Einzeldosis 50 bis 1000 mg eines Bispidinderivates nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.
9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antiarrhythmikums der Klasse III nach Vaughan-Williams.

### Claims

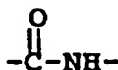
1. A bispidine derivative of the formula I



where R, R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> are identical or different and are each H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, when Y is



R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, halogen, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, NH-acetyl or -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, where R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, when Y is



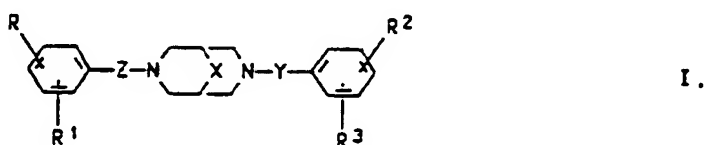
R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, halogen, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, NH-acetyl or -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, where R<sup>9</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl and R<sup>10</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, and when X is not CH<sub>2</sub> R<sub>2</sub> may also be NO<sub>2</sub> or NH<sub>2</sub>, X is -CH<sub>2</sub>-, -C(O)- or -CHOH-, Y is -C(O)- or -CONH- and Z is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene which may be olefinically unsaturated and/or branched, and its physiologically tolerated salts.

2. A bispidine derivative as claimed in claim 1, wherein Y is -CONH-.
3. 7-Benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, 3-(4-aminophenylcarbamoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane and 3-(phenylcarbamoyl)-7-(4-chlorobenzyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.
4. A drug which contains as the active compound a bispidine derivative as claimed in claim 1, in addition to conventional auxiliaries.
5. A drug for topical administration, which contains from 0.0001 to 1% by weight of a bispidine derivative as claimed in claim 1, in addition to conventional auxiliaries.

6. A drug for parenteral administration, which contains, per single dose, from 5 to 200 mg of a bispidine derivative as claimed in claim 1, in addition to conventional auxiliaries.
7. A drug for oral administration, which contains, per single dose, from 50 to 1,000 mg of a bispidine derivative as claimed in claim 1, in addition to conventional auxiliaries.
8. The use of a compound as claimed in claim 1 for the preparation of a drug.
9. The use of a compound as claimed in claim 1 for the preparation of an antiarrhythmic agent of class III according to Vaughan-Williams.

# Revendications

1. Dérivés de bispidine de formule I

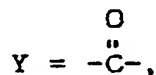


dans laquelle

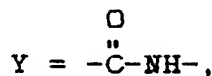
R, R<sup>1</sup> et R<sup>3</sup>

R<sup>2</sup>

sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, un reste alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène ou un reste alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et représente, quand



un reste alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, -CN, un reste alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, un groupement NH-acétyle ou -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> étant des restes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et quand



il représente un reste alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, -CN, un reste alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, un groupement NH-acétyle ou -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, R<sup>9</sup> étant un reste alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sup>10</sup> étant un atome d'hydrogène ou un reste alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et R<sup>2</sup> peut aussi représenter NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub> quand X n'est pas mis pour CH<sub>2</sub>,

X est mis pour -CH<sub>2</sub>-, -C(O)- ou -CHOH-,

Y est mis pour -C(O)- ou -CONH- et

Z est un reste alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> qui peut présenter une insaturation oléfinique et/ou être ramifié,

ainsi que leurs sels acceptables physiologiquement.

2. Dérivés de bispidine selon la revendication 1, caractérisés en ce que Y représente le reste -CONH-.

3. 7-Benzyl-3-(phénylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; 3-(4-aminophénylcarbamoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane et 3-(phénylcarbamoyl)-7-(4-chlorobenzyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

4. Médicament qui contient, comme substance active, un dérivé de bispidine selon la revendication 1, en dehors d'excipients ou d'adjuvants usuels.
5. Médicament à usage topique qui contient de 0,0001 à 1% en poids d'un dérivé de bispidine selon la revendication 1, en dehors d'excipients ou d'adjuvants usuels.
6. Médicament à usage par voie parentérale qui contient, par unité posologique, de 5 à 200 mg d'un dérivé de bispidine selon la revendication 1, en dehors d'excipients ou d'adjuvants usuels.
7. Médicament à usage par voie orale qui contient, par unité posologique, de 50 à 1000 mg d'un dérivé de bispidine selon la revendication 1, en dehors d'excipients ou d'adjuvants usuels.
8. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament.
9. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la préparation d'un antiarythmique de la classe III dans la classification de Vaughan-Williams.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**